

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 치료에서 Oseltamivir 내성을 보인 1예

홍효림¹ · 김지현¹ · 이화중² · 권현희¹

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실¹, 질병관리본부 인플루엔자 바이러스과²

A Case of Oseltamivir-Resistant Pandemic Influenza (H1N1 2009)

In April 2009, the first swine origin pandemic influenza (H1N1 2009) infection was reported in Mexico and United states and has since spread rapidly worldwide. Finally on June 11, 2009, WHO officially declared the first pandemic of the 21st century. Until March 2010, more than 213 countries reported laboratory confirmed cases of pandemic influenza H1N1 2009, including at least 16,931 deaths. The drug of choice for treatment and prophylaxis of pandemic (H1N1) 2009 influenza are the neuraminidase inhibitor (oseltamivir and Zanamivir). However, increased use of these drugs lead to the emergence of oseltamivir-resistant strains. We report a case of oseltamivir-resistant pandemic influenza (H1N1 2009) virus infection in a patient who were initially started with oseltamivir for laboratory-confirmed influenza. Patient's symptoms worsened despite the use of high-dose oral oseltamivir, and antiviral susceptibility test showed oseltamivir resistance (H275Y mutation). The patient resolved after treatment with zanamivir.

Key Word: Pandemic, Influenza A, Oseltamivir, Resistance

서론

2009년 4월 17일, 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control & Prevention, CDC)가 새로운 인플루엔자 바이러스에 의한 소아 감염을 처음 보고한 것을 시작으로, 전 세계는 21세기 최초의 인플루엔자 대유행을 경험하게 되었다(1). 최초 보고 후 약 1년이 지난 2010년 3월 현재, 전세계 213개 국가에서 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 확진 환자가 발생하였고, 최소 16,931명 이상의 사망자가 보고되었다(2).

전세계적으로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)가 유행하면서 치료 및 예방 약제인 oseltamivir가 광범위하게 사용됨에 따라 2009년 7월에 이미 WHO는 oseltamivir 내성주가 발견되었음을 발표하였으며, 2009년 12월에는 약 100건의 내성주가 보고되었다고 발표하였다(3, 4). 우리나라의 경우도 질병관리본부에서 몇몇 환자에서 내성주가 발견됨을 간단하게 보고하였으나(5), 실제 환자의 증례는 아직 보고된 바가 없다. 이에, 본원에서 2009 H1N1 인플루엔자 치료에서 oseltamivir 내성주에 의한 감염을 확인하고 이를 치료한 1예를 보고하는 바이다.

Hyo Lim Hong¹, Ji Hun Kim¹, Hwa Jung Yi² and Hyun Hee Kwon¹

Department of Internal Medicine¹, Catholic University of Daegu, School of Medicine, Daegu; Division of Influenza Virus, Center for Infectious Diseases², National Institute of Health, Centers for Disease Control and Prevention, Seoul, Korea

Copyright © 2010 by The Korean Society of Infectious Diseases | Korean Society for Chemotherapy

Submitted: April 10 2010

Accepted: April 22 2010

Corresponding author: Hyun Hee Kwon, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu, School of Medicine, 3056-6 Daemyung 4-Dong, Namgu, Daegu 705-718, Korea

Tel: +82-53-650-4859, Fax: +82-53-629-8248

E-mail: heeya0035@cu.ac.kr

www.icjournal.org

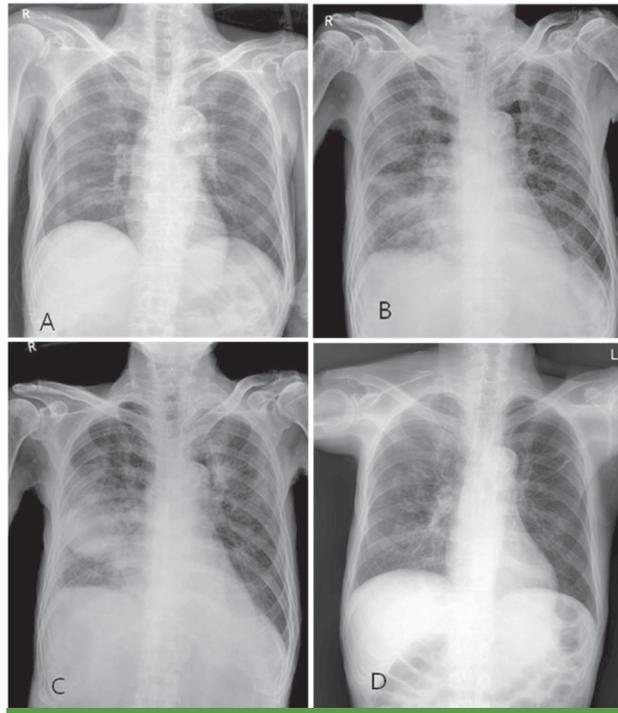


Figure 1. Serial chest radiograph findings. (A) normal chest radiograph at admission, (B) right middle lobe consolidation appears at pandemic influenza (H1N1 2009) diagnosis, (C) sustained right middle lobe consolidation with aggravated right loculated pleural effusion and new patchy consolidation in left upper lobe after 9 day oseltamivir use (D) improved chest radiograph at discharge.

증례

62세 남자가 내원 1주일 전부터 발열, 빈뇨 및 급박뇨가 동반되어 본원에 입원하였다. 환자는 20년전 고혈압과 당뇨병을 진단받았으며, 10년 전부터 매일 소주 2-3병 마시는 음주가로 3년 전 알콜 중독으로 본원 정신과 입원 치료한 병력이 있었다. 내원 당시 소견으로 신농양을 동반한 급성 신우신염 진단하에 치료 중, 입원 22일째 고열과 함께 기침, 가래 증상이 새로이 발생하였다. 입원 22일째, 다시 발열 소견이나 타났을 당시 혈압 130/80 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 22회/분, 체온 38.8°C였다. 흉부 청진상 심음은 규칙적이나, 이전에 관찰되지 않았던 양 폐 수포음이 청진되었으며, 내원시 관찰되었던 양측 늑골 척추각 압통은 호전된 상태였다. 재 발열당시 말초혈액 소견은 백혈구 9,600/mm³, 혈색소 9.6 g/dL, 헤마토크리트 28.4%, 혈소판 262,000/mm³이였으며, 생화학검사에서 혈중 요소질소는 10.8 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL, Na/K/Cl 129/5.2/90 mEq/L, C반응성 단백질은 74 mg/L이었다. 재발열 시점에서 인후 도찰검체로 실시한 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real-time reverse transcriptse polymerase chain reaction (RT-PCR) 검사상 양성으로 확인되었고, 흉부 방사선 촬영에서 우중엽, 우하엽에 이전에는 보이지 않았던 폐침윤이 관찰되었으며 흉부 컴퓨터 단층 촬영에서도 폐렴 소견이 보였다(Fig. 1). 혈액 및 객담 배양 검사상 특별히 배양되는 균은 없었다.

입원 당시 혈액 및 소변 배양 검사에서 ESBL (+) *Klebsiella*



Figure 2. Contrast-enhancing chest CT scan at the 9th day of oseltamivir use shows patchy consolidation with centrilobular nodule in right upper lobe, right lower lobe and bilateral pleural effusion.

*pneumoniae*가 동정되어 이로 인한 신우신염 및 신농양 진단하에 meropenem을 3주째 사용하고 있었던 시점에서 대유행 인플루엔자 (H1N1 2009) real-time RT-PCR 양성결과를 확인 후, 환자가 만성 질환을 가진 고위험군이며 임상적으로 진행 경과가 빠른 중증 감염증으로 판단되어 oseltamivir를 통상적으로 사용하는 용량의 2배 용량인

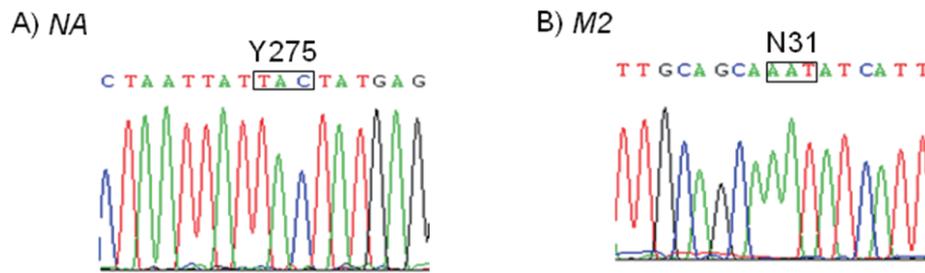


Figure 3. Oseltamivir and amantadine resistant genetic substitution in M2 and NA of pandemic influenza (H1N1 2009) viruses from the patient. (A) Nucleotide sequence TAC (encoding tyrosine) in box exhibits that the viruses contains oseltamivir resistance maker (Y275) on their NA. (B) Nucleotide sequence AAT (coding asparagine) in box exhibits that infected viruses from the patient contains amantadine resistance maker (N31) on their M2. In A and B, single letters and numbers denote abbreviations of individual amino acids and amino acid sequences numbering, respectively.

150 mg, 하루 2회 투여를 시작하였다. Oseltamivir 투여 9일째, 고열은 없으나, 호흡기 증상 지속되며 흉부 방사선 촬영에서 폐침윤이 진행되는 소견이 보여(Fig. 2), 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) real-time RT-PCR 검사를 재시행하였으며 다시 양성 결과를 확인하였다. 따라서 oseltamivir 내성주일 가능성을 우선적으로 고려해야 할 것으로 판단하고, oseltamivir 복용 9일째 새로이 채취한 검체로 질병관리본부 인플루엔자 바이러스과에서 인플루엔자 내성 검사를 실시하였으며, zanamivir 10 mg, 하루 2회 흡입 요법으로 약제를 변경하여 5일간 투여하였다. 약제 변경 3일후부터, 호흡 곤란, 기침 등의 증상이 완화되었으며, 흉부 방사선 촬영에서 우측 폐 침윤 및 흉수 소견이 호전되기 시작하였고, 환자의 전신 상태도 양호해져 입원 45일째 타병원으로 전원 하였다. 타병원 전원 2주뒤 본원 외래를 방문하여 실시한 흉부 방사선 촬영상 병변은 완전히 호전되었고, 발열과 호흡기 증상도 완전히 호전된 상태였다.

비인두에서 채취한 검체로 NA, M2 유전자에 대한 염기서열 분석을 수행하였으며, 그 결과 oseltamivir 내성을 나타내는 NA (neuraminidase) H275Y 염기서열을 확인할 수 있었으며, amantadine 내성을 나타내는 M2 S31N 염기서열 또한 확인할 수 있었다(Fig. 3).

고찰

A형 인플루엔자는 짧은 잠복기와 높은 전염력, 그리고 표면항원인 hemagglutinin (HA)과 neuraminidase (NA)의 변화에 따른 항원변이로 인해 해마다 크고 작은 유행을 일으키는 급성 호흡기 감염 질환이다. 인플루엔자 감염에 대한 치료제로는 M2 단백질 억제제인 amantadine과 rimantadine, NA 단백질 억제제(neuraminidase inhibitor, NI)인 zanamivir와 oseltamivir가 사용되고 있다.

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스는 구조상 M2 유전자의 돌연변이를 가지고 있기 때문에 M2 이온 통로 길항제인 amantadine과 rimantadine에 감수성을 보이지 않아(6), 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 치료제로는 oseltamivir (TamifluR) 와 zanamivir (RelenzaR)가 권장되고 있으며, 치료 및 화학적 예방요법으로 이용되고 있다.

대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염 환자의 증가와 함께 항바이러스

제 사용 빈도가 증가함에 따라 약제 내성 바이러스의 출현을 우려하던 중, 2009년 7월 WHO는 oseltamivir 내성주가 발견되었음을 발표하였으며(3), 2010년 2월 26일까지 전 세계적으로 oseltamivir 내성 균주는 253건이 발생하였고 환자의 3분의 1은 면역저하가 있는 사람들이었다(12). 미국의 경우, 최근 CDC 자료를 보면 64명에서 oseltamivir 내성주를 확인할 수 있었고, 이 중 52명은 이전에 치료나 예방 목적으로 oseltamivir에 노출되었던 환자였다(7). 반면에 zanamivir 내성주는 한 건도 발견되지 않았다. 따라서, oseltamivir 내성주가 빈도상으로는 아직 흔하지 않으나, 향후 oseltamivir 내성주가 광범위하게 퍼져 또다른 문제가 될 가능성도 배제할 수 없다.

Oseltamivir 내성과 관련된 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스 돌연변이는 neuraminidase의 275번째 아미노산이 histidine에서 tyrosine으로 치환(H275Y)되어 발생한다. H275Y 돌연변이는 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 바이러스의 oseltamivir에 대한 감수성을 감소시키지만 zanamivir에는 내성을 유발하지 않는다(8, 9). oseltamivir 내성주에 의한 감염의 경우 zanamivir를 치료제로 사용할 수 있다.

우리나라의 사례를 살펴보면, 질병관리본부에서 5명의 oseltamivir 내성주 감염자를 확인하여 간단히 발표한 보고서가 있는데, 5명 중 면역 저하자는 1명이었고 타인에게 내성 바이러스가 전파된 증거는 찾지 못하였다. 모두 개별 발생이었고, 다른 나라에서 보고되는 바와 같이 H275Y 돌연변이라는 공통점을 가지고 있었다(5).

본 증례의 환자는 급성 신우신염 및 신농양으로 입원하여 치료하고 있던 중, 고열이 다시 발생하여 원내감염의 형태로 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)를 진단받은 경우이다. 고용량 oseltamivir를 9일간 투약했으나 기침 등 증상이 호전되지 않고, 오히려 흉부방사선 검사에서 양폐 침윤이 진행되는 양상을 보이며 호흡기 검체 real-time RT-PCR에서 연속적으로 인플루엔자 바이러스가 검출되어 검사한 결과 H275Y 돌연변이를 확인할 수 있었다. Oseltamivir를 중단하고 zanamivir 투약한 후 증상 및 방사선 검사상 호전을 보여 치료를 성공적으로 마칠 수 있었으나 대유행 인플루엔자(H1N1 2009)의 임상경과상 호흡기 증상이 오래 지속되는 자연경과인지 zanamivir의 효과인지 여부는 불확실하다. 바이러스의 전파 과정에 대한 조사로 환자가 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염을 진단받기 1주전부터 같은 병실에 있었던 다른 환자들을 조사하였으나 대유행 인플루엔자(H1N1 2009) 감염이 확인되거나 의

심되는 환자는 없었으며 환자와 접촉한 의료진에서도 인플루엔자 감염자는 없었다. 그러나 환자를 방문한 가족이나 같은 병실의 내방객의 경우는 감염 여부를 확인할 수 없어 감염경로를 규명하지는 못하였다. 또한, oseltamivir 복용 9일째 검체에서만 oseltamivir 내성검사를 시행하여 처음 감염시부터 내성주에 감염되었는지 oseltamivir 투여 중 내성이 발생하였는지는 판단하기 어렵다.

대유행 인플루엔자(H1N1 2009)는 사람 간에 효과적인 감염전파 능력을 가지고 있으며 일부에서는 사망을 초래하고 있어, 신속한 진단, 치료 및 예방을 위한 노력이 필요하다. 이와 더불어 치료 과정에서 약제 내성 바이러스의 분리가 확인되고 있으므로 새로운 내성 바이러스주의 출현에 대한 지속적인 감시 또한 필요하다.

References

1. World Health organization(WHO). World now at the start of 2009 influenza pandemic. June 11, 2009. Available at: http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_20090611/en/index.html. Accessed 30 Mar 2010.
2. World Health organization(WHO). Pandemic(H1N1) 2009. Disease outbreak news - situation update 93. Available at: http://www.who.int/csr/don/2010_03_26/en/index.html. Accessed 5 April 2010.
3. WHO. Pandemic (H1N1) 2009 briefing note 1: Viruses resistant to oseltamivir (Tamiflu) identified. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:299-399.
4. World Health organization(WHO). Pandemic(H1N1) 2009. antiviral drug resistance. Available at: http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/resistance/en/. Accessed 29 Mar 2010.
5. KCDC. Epidemiological study of five patients with oseltamivir-resistant Influenza A(H1N1) in Korea. *Public health weekly report*. Available at: http://www.cdc.go.kr/kcdchome/jsp/home/information/had/INFOHAD0001Detail.jsp?menuid=100053&contentid=10810&appid=kcdchome&content=/contents/information/had/b/10810_view.html&pageNum=2&menutitleurl=null&q_had01=B&q_had02=2010&sub=4&q_had01=B&q_had02=2010&pageNo=5. Accessed 10 Mar 2010.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly* 2009;58:433-5.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A weekly influenza surveillance report: 2009-2010 influenza season week 14 ending April 10, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>. Accessed 18 April 2010.
8. Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med* 2009;360:953-6.
9. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood FS, Jain S, Finelli L, Shaw MW, Lindstrom S, Garten RJ, Gubareva LV, Xu X, Bridges CB, Uyeki TM. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009;360:2605-15.
10. Choi WY, Kim S, Lee N, Kwon M, Yang I, Kim MJ, Cheong SG, Kwon D, Lee JY, Oh HB, Kang C. Amantadine-resistant influenza A viruses isolated in South Korea from 2003 to 2009. *Antiviral Res* 2009;84:199-202.